

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

ZUM EINFLUSS VON GLUKO- UND MINERALOKORTIKOIDEN AUF DIE MAGENSEKRETION DES MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Walter Hugo Robert Huber
aus Schweinfurt/Bayern

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

ZUM EINFLUSS VON GLUKO- UND
MINERALOKORTIKOIDEN
AUF DIE
MAGENSEKRETION DES MENSCHEN



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Walter Hugo Robert Huber
aus Schweinfurt/Bayern

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Domschke
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Februar 1977

GEWIDMET

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Einleitung

II. Material und Methodik

1. Krankengut und Therapieschemata
2. Magensaftgewinnung
3. Magensekretionsanalysen
 - 3₁. Säurebestimmung
 - 3₂. Proteinmessung
 - 3₃. Pepsinaktivitätsmessung
 - 3₄. N-Acetylneuraminsäurebestimmung
4. Statistik
5. Reagentien und Geräte
 - 5₁. Reagentien
 - 5₂. Geräte

III. Ergebnisse

1. Gastrale Säuresekretion
2. Proteingehalt des Magensaftes
3. Pepsinaktivität im Magensaft
4. N-Acetylneuraminsäuregehalt des Magensaftes

IV. Diskussion

1. Zusammensetzung des Magensekrets und Theorie zur Ulkusgenese

2. Magensaftgewinnung

3. Stimulation der Magensekretion

4. Diskussion der durchgeführten Messungen

4₁. Veränderungen der Magensekretion durch Solu-Decortin H^R

4_{1a}. Verabreichung über 3 Tage

4_{1b}. Verabreichung über 6 Tage

4₂. Veränderungen der Magensekretion durch Astonin H^R

4₃. Veränderungen der Magensekretion nach kombinierter Solu-Decortin H^R- und Carbenoxolon-Gabe

4₄. Wirkung 6-tägiger Carbenoxolon-Gabe auf die Magensekretion

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

VII. Lebenslauf

I. E I N L E I T U N G

Das vermehrte Auftreten von peptischen Ulzera nach Glukokortikoidtherapie ist bekannt (5,60). Auf der anderen Seite ist die gemeinsame Inzidenz von Morbus Addison und Ulcus ventriculi selten (57,61).

1967 beschrieb Cooke (11) die Abhängigkeit der gastralen Säuresekretion vom Glukokortikoidspiegel und bestätigte frühere Ergebnisse (7,12,20,26,27,36, 39,47,48,63,65): Glukokortikoide sind zur Aufrechterhaltung, nicht zur Stimulation der Magensäuresekretion erforderlich. Mineralokortikoide haben keinen Einfluß auf den Säureoutput (12,20).

In Versuchen an der Ratte (6,29,40,63) zeigte sich auch die Höhe des gastralen Pepsinoutputs vom Vorhandensein von Glukokortikoiden abhängig. Im Hundeversuch wurde dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigt (20,42).

Es muß betont werden, daß all diese Untersuchungen an Tieren vorgenommen wurden; ein Rückschluß auf die Verhältnisse beim Menschen ist daher nicht ohne weiteres zulässig.

Beim Addison-Patienten läßt sich die Bedeutung

der Kortikoide für die menschliche Magensekretion studieren. Der Säureoutput ist bei diesen Kranken meistens verringert (18,19,31,52,57-59,61). Möglicherweise sind die veränderten Sekretionsverhältnisse beim unbehandelten Addison-Patienten (31,57) sowohl auf das Fehlen von Kortikosteroiden als auch auf die Bildung von Autoantikörpern zu beziehen (25,31).

Auch bei adrenalektomierten Cushing-Patienten tritt eine Reduktion der gastralen Säuresekretion ein (37).

Besonderes Augenmerk gilt heute dem Magenschleim, der die Magenwand gegen Säure, Pepsin und Gallereflux schützt. Die hohe Viskosität der Magenschleimstoffe- speziell der Glykoproteine- beruht auf ihrem Gehalt an Sialinsäureresten, die sich aufgrund ihrer elektrischen Ladung gegenseitig abstoßen und so dem Molekül seine Stabilität geben (23).

Kuhn (35) konnte zeigen, daß Cortisonapplikation beim Menschen eine Verringerung des Kohlenhydratanteils in den Glykoproteinen des Magenschleims bewirkt. Am stärksten ist hiervon die N-Acetylneuraminsäure betroffen (35).

Schon vorher war bekannt, daß bei Ulkus-Patienten

die gastrale Produktion N-Acetylneuraminsäurehaltiger Glykoproteine signifikant erniedrigt ist (16). Dieser Befund erlaubt die Annahme, daß beim Ulkus-Patienten der Magenschleim seine protektive biologische Funktion nicht voll erfüllen kann.

1959 wurde die synthetische Substanz Carbenoxolon (Biogastrone^R) als potentiellles Ulkustherapeutikum vorgestellt. Verschiedene Wirkungen wurden dem Carbenoxolon zugeschrieben: Bank, Marks, Palmer, Groll und van Eldik berichteten über eine Carbenoxolon-induzierte Verringerung der gastralen Säuresekretion (3). Dieser Befund konnte jedoch von anderer Seite nicht bestätigt werden (16,30). Henman schrieb dem Carbenoxolon bei der Ratte eine Pepsin-inaktivierende Wirkung zu (28), was für den Menschen aber nicht zuzutreffen scheint (16). Dagegen ist erwiesen, daß Carbenoxolon die Rückdiffusion von H^+ -Ionen aus dem Magenlumen in die Mukosa, die beim Ulkus-Patienten gesteigert ist, reduziert (10).

Ferner wurde berichtet, daß die Lebensspanne von Carbenoxolon-vorbehandelten Zellen um 50% höher liegt als die unbehandelten Zellen (38).

Die Frage nach einer Beeinflussung des Magen-

schleims durch Carbenoxolon wurde durch die Beobachtung angeregt, daß bei Laparotomien Carbenoxolon-behandelter Patienten die Magenschleimhaut mit einer außergewöhnlich dicken Schleimschicht belegt war (21). Es konnte festgestellt werden, daß der N-Acetylneuraminsäuregehalt des Magenschleims, der bei Ulkus-Patienten gegenüber Kontrollpersonen erniedrigt ist, durch Carbenoxolon wieder auf das normale Niveau angehoben wird (16).

Die N-Acetylneuraminsäure als wesentliche Komponente der sauren Glykoproteine des Magenschleims ist also sowohl für die Frage der Ulkusgenese als auch der Ulkustherapie interessant.

In der vorliegenden Arbeit wurden beim Menschen die Wirkungen eines Glukokortikoids (Solu-Decortin H^R), eines Mineralokortikoids (Astonin H^R) und des Carbenoxolon (Biogastrone^R) auf die gastrale Produktion N-Acetylneuraminsäurehaltiger Glykoproteine untersucht. Als weitere Sekretionsparameter wurden Säure, Pepsin und Protein bestimmt.

I. M A T E R I A L u n d M E T H O D I K

1. Krankengut und Therapieschemata

Die nachfolgend aufgeführten Untersuchungen wurden an 55 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen durchgeführt. Das Patientenkollektiv wurde in 5 Gruppen unterteilt, die sich nach Art und Dauer der Medikation unterschieden.

Gruppe 1:

11 Patienten

Die Patienten dieser Gruppe wurden über 3 Tage mit jeweils 1g Solu-Decortin H^R/die i.v. behandelt. Untersucht wurde vor und nach der 3-tägigen Therapie sowie 6 Tage nach Absetzen des Medikaments.

Gruppe 2:

11 Patienten

Die Behandlung erfolgte mit 1g Solu-Decortin H^R/die i.v. über einen Zeitraum von 6 Tagen. Untersucht wurde vor und nach der 6-tägigen Therapie.

Gruppe 3: 10 Patienten

Die Patienten erhielten 3 mal 0,1mg
Astonin H^R/die oral über 6 Tage. Unter-
sucht wurde vor und nach der 6-tägigen
Therapie.

Gruppe 4: 13 Patienten

Bei dieser Patientengruppe wurde über
6 Tage 1g Solu-Decortin H^R/die i.v.
und 300mg Carbenoxolon (Biogastrone^R)
/die oral verabreicht. Magensekretions-
analysen wurden vor und nach der 6-
tägigen Kombinationstherapie durchge-
führt.

Gruppe 5: 10 Patienten

Hierbei wurde 6 Tage lang mit 300mg
Carbenoxolon (Biogastrone^R)/die oral
behandelt. Die Untersuchungen erfolgten
vor und nach der 6-tägigen Therapie.

2. Magensaftgewinnung

Die Magenausheberung erfolgte beim nüchternen Patienten (Nahrungskarenz von mindestens 10 Stunden). Nach Legen einer Magensonde und röntgenologischer Positionskontrolle derselben wurde der Magensaft mit Hilfe eines Gastromaten kontinuierlich abgesaugt und in 15-Minuten-Fraktionen gesammelt. Die erste 15-Minuten-Portion wurde verworfen, die 4 folgenden wurden als "Basalsekret" bezeichnet. In den folgenden 90 Minuten wurde die Magensaftsekretion mit i.v. appliziertem Pentagastrin ($1,5 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht, h - gelöst in 50 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung) stimuliert. Das Sekret wurde auch hier in 15-Minuten-Portionen gesammelt und als "stimuliertes Sekret" gekennzeichnet.

3. Magensekretionsanalysen

3.1. Säurebestimmung

Die Säurekonzentration des Magensaftes wurde durch Titration mit $n/10$ NaOH bestimmt. Als Indikatorfarbstoff diente Phenolrot (Umschlagspunkt: pH 7,0-7,4).

Die vom Magen sezernierte Säuremenge wurde als Produkt aus HCl-Konzentration (mval/ml) und Magensaftvolumen (ml) errechnet. Diese Bestimmungen wurden für jede 15-Minuten-Fraktion durchgeführt.

Der BAO (basal acid output) ergab sich als Summe der Säuremengen (mval) der vier Basalportionen, der PAO (peak acid output) als Summe der beiden höchsten, aufeinanderfolgenden Säuremengen der stimulierten Phase, multipliziert mit dem Faktor 2.

Für die folgenden biochemischen Analysen wurde eine Mischung aus gleichen Volumenmengen der einzelnen 15-Minuten-Portionen - getrennt nach basalem und stimuliertem Sekret - hergestellt und mit dem Potter-Elvehjem-Homogenisator aufbereitet.

3₂. Proteinmessung

Die Proteinbestimmung erfolgte nach der Biuretmethode von Gornall et al. (22). Ein Reaktionsansatz aus 1,5 ml Trichloressigsäure, 0,5 ml Aqua dest. und 8,0 ml Magensaft wurde 5 Minuten lang zentrifugiert. Der entstandene Niederschlag wurde nach Verwerfen des Überstandes in 5,0 ml Biuret-Reagenz und 5,0 ml Aqua

dest. gelöst. Nach exakt 10 Minuten wurde die Extinktion bei 546 nm gegen einen Leerwert aus 5,0 ml Biuret-Reagenz und 5,0 ml Aqua dest. gemessen.

Um die Linearität des Zusammenhangs von steigender Proteinkonzentration und Extinktion zu überprüfen und die Berechnung des Proteingehaltes des Magensaftes zu ermöglichen, wurde nachfolgende Eichkurve mit Humanalbumin erstellt.

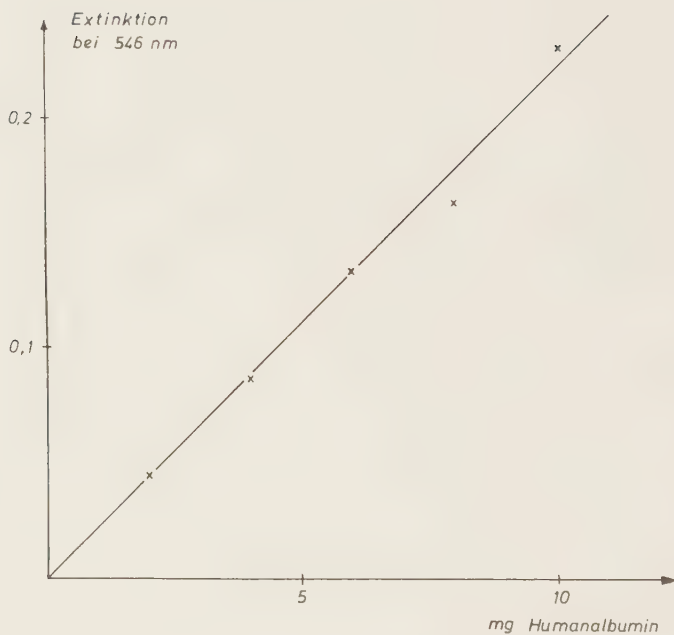


Abb. 1: Eichkurve bei der Proteinbestimmung
(Biuret-Methode). Eingezeichnet ist die
Extinktion bei 546 nm gegen die Menge des
im Reaktionsansatz enthaltenen Humanalbumins.

3₃. Pepsinaktivitätsmessung

Die Pepsinaktivitätsmessung erfolgte nach der Methode von Anson (2), modifiziert nach Rick und Fritsch (49). Ein Reaktionsansatz aus 5,0 ml frisch zentrifugierter Hämoglobinlösung (2 g Hämoglobin in 0,06 N HCl ad 100 ml), 0,99 ml 0,01 N HCl und 0,01 ml Magensaft wurde genau 10 Minuten im 25°C Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die Reaktion mittels Zugabe von 10 ml 5 %iger Trichloressigsäure gestoppt und der entstehende Niederschlag abzentrifugiert. Zu 5,0 ml des Überstandes wurden 10,0 ml 0,5 N NaOH und 3 ml verdünntes Phenolreagenz nach Folin-Ciocalteus (Phenolreagenz : Aqua dest. = 1 : 2) gegeben. Nach genau 10 Minuten erfolgte die photometrische Bestimmung des so erhaltenen Ansatzes bei 578 nm gegen den Leerwert (Zugabe von 5 %iger Trichloressigsäure vor der Inkubation). Mit einem Tyrosin-Standard wurde eine Eichkurve angefertigt.

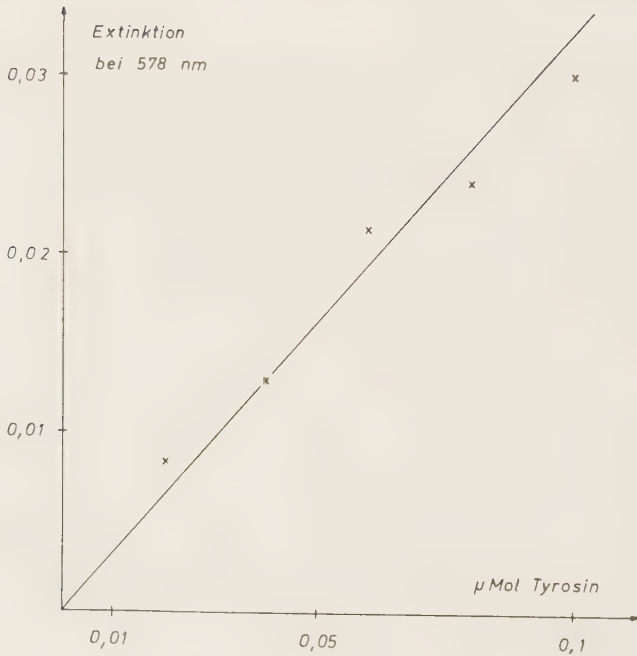


Abb. 2: Eichkurve bei der Pepsinaktivitätsmessung (Anson-Methode (2), modifiziert nach Rick & Fritsch (49)). Die Kurve zeigt die Abhängigkeit der Extinktion bei 578 nm von der sich im Reaktionsansatz befindenden Menge an Tyrosin.

3₄. N-Acetylneuraminsäurebestimmung

Die Bestimmung der freien, gesamten und gebundenen N-Acetylneuraminsäure erfolgte nach der Methode von Aminoff (1). Die Säurehydrolyse vor der Bestimmung der Gesamt-N-Acetylneuraminsäure wurde nach Warren (64) durchgeführt. 0,5 ml des nativen bzw. hydrolysierten Magensaftes und 0,25 ml Perjodat wurden 30 Minuten lang bei 37°C inkubiert und sodann mit 0,2 ml Natriumarsenit und 2,0 ml Thiobarbitursäure versetzt. Die Mischung wurde 7,5 Minuten im kochenden Wasserbad auf 100°C erhitzt und anschließend im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 5,0 ml saurem Butanol (Butanol : 12 N HCl = 19 : 1) wurden die Proben zentrifugiert, sodann die Butanolphase bei 546 nm gegen einen Leerwert (0,5 ml Magensaft durch Aqua dest. ersetzt) photometrisch gemessen.

Die Beeinflussung der Extinktionsmessung durch die L-Fucose, die ebenfalls Bestandteil des Magensaftes ist, wurde nicht berücksichtigt.

Zur Hydrolyse wurden 3,6 ml Magensaft und 0,4 ml 1 N Schwefelsäure gemischt und 1 Stunde im 80°C Wasserbad inkubiert. Die Eichkurve wurde mit einem N-Acetylneuraminsäurestandard angefertigt.

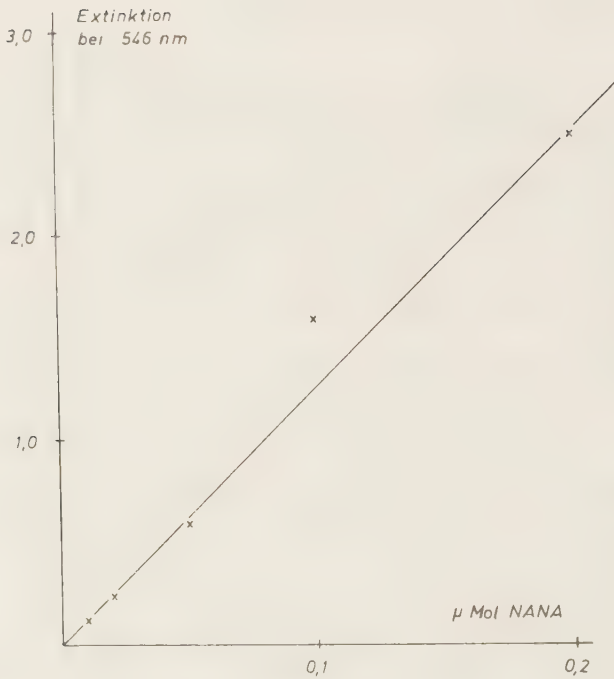


Abb. 3: Eichkurve bei der N-Acetylneuraminsäurebestimmung nach Aminoff (1). Die Kurve zeigt die Abhängigkeit der Extinktion bei 546 nm vom Gehalt des Reaktionsansatzes an N-Acetylneuraminsäure.

4. Statistik

Normalverteilte bzw. nicht normalverteilte Meßreihen wurden im Kolmogoroff-Smirnow-Test ermittelt. Bei Normalverteilung wurde im t-Test bzw. im Paarvergleichs-t-Test, bei nicht normalverteilten Ergebnissen im U-Test bzw. Wilcoxon-Test (für Meßpaare) die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) ermittelt.

Unterschiede in den Sekretionsergebnissen mit p kleiner oder gleich 0,05 wurden als signifikant angesehen (8,53).

5. Reagentien und Geräte

5₁. Reagentien

N-Acetylneuraminsäure	Serva Feinbiochemica GmbH & Co, Heidelberg
Butanol-1 p.a.	E.Merck AG, Darmstadt
Hämoglobin vom Rind	Serva Feinbiochemica GmbH & Co, Heidelberg
Humanalbumin	Behringwerke AG Marburg/Lahn

Natriumchlorid 0,9 %	Drobena E.Heinze, Berlin
Natrium-Meta-Arsenit p.a.	E.Merck AG, Darmstadt
Natronlauge 0,1 N; 0,5 N;	"
1 N; Titrisol	
Pentagastrin (Gastrodiagnost ^R)	"
Perjodsäure krist. p.a.	"
Phenolreagenz Folin-Ciocalteus	"
Phenolrot, Phenolsulfophthalein-	"
Lösung	
Salzsäure 0,01 N; 0,06 N; 0,2 N;	"
0,5 N; 12,5 N Titrisol	
Schwefelsäure 1 N Titrisol	"
2-Thiobarbitursäure	"
Trichloressigsäure krist. p.a.	"
L-(-)-Tyrosin für biochemische	"
Zwecke	
Weichselbaums Biuret-Reagenz	"

5₂. Geräte

Dauerinfusionsgerät Perfusor	Braun, Melsungen
71102	
Gastromat nach Dr.Ottenjann	Oehler & Braun, Stuttgart

Lagensonden 5 mm Röntgen	Fa. Rüsch, Waiblingen
Mechanische Pipetten Eppendorf	Netheler & Hinz, Hamburg
Photometer Eppendorf	"
Potter-Elvehjem-Homogenisator	Braun, Melsungen
Zentrifuge Typ U J 3	Martin Christ, Osterode/ Harz

III. E R G E B N I S S E

Im folgenden Teil werden die Meßergebnisse der sich durch ihre Medikation unterscheidenden Patientengruppen vergleichsweise nebeneinander gestellt. Dabei findet die nachfolgende Bezifferung Verwendung:

- 1: Medikation = 1 g Solu-Decortin H^R/die i.v. über 3 Tage
- 2: " = 1 g Solu-Decortin H^R/die i.v. über 6 Tage
- 3: " = 3 x 0,1 mg Astonin H^R/die oral über 6 Tage
- 4: " = 1 g Solu-Decortin H^R/die i.v. und 300 mg Carbenoxolon (Biogastrone^R)/die oral über 6 Tage
- 5: " = 300 mg Carbenoxolon (Biogastrone^R)/die oral über 6 Tage

Die Messung der Werte erfolgte einmal vor Beginn der Medikation, ein zweites Mal nach der oben angegebenen Medikationsdauer. Bei Gruppe 1 wurde eine zusätzliche Messung nach Absetzen des Präparates vorgenommen. Im folgenden steht I für die Anfangsmessung, II für die Messung nach vollständiger Medikation, und III für die, zusätzlich nur bei 1 durchgeführte, abschließende Messung nach medikationsfreiem Intervall.

1. Gastrale Säuresekretion

Tab.1: BAO (Basal acid output) in mval/h

I	II	III
1: 0,4 < 0,7 < 2,5	0,7 < 2,4 < 9,5	0,5 < 1,4 < 3,5
2: 0,5 < 2,1 < 2,6	0,8 < 1,7 < 2,5	
3: 0,1 < 1,4 < 4,5	0,0 < 0,8 < 1,7	
4: 0,4 < 1,0 < 4,2	0,2 < 0,9 < 3,4	
5: 0,4 < 1,1 < 2,6	0,6 < 1,2 < 2,7	

Tab.2: PAO (Peak acid output) in mval/h

I	II	III
1: 13,6 < 16,9 < 30,3	12,4 < 18,5 < 28,3	10,9 < 21,8 < 26,7
2: 11,2 < 16,5 < 19,8	15,7 < 18,7 < 24,2	
3: 5,4 < 16,8 < 26,4	3,4 < 14,3 < 17,9	
4: 11,2 < 17,1 < 20,2	5,0 < 16,7 < 20,8	
5: 6,0 < 14,7 < 27,7	6,1 < 13,6 < 25,0	

Angegeben wurden jeweils Median und 95 %ige Vertrauensgrenzen. Nach 6-tägiger Gabe des Mineralokortikoids ergab sich eine deutliche Verminderung des BAO, nach Gabe von Carbenoxolon eine Verminderung des PAO. Diese Tendenzen waren jedoch nicht mit dem geforderten Wert von $p < 0,05$, sondern lediglich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ statistisch zu belegen. Die bei den anderen Medikationen gefundenen Differenzen erwiesen sich statistisch als nicht signifikant.

2. Proteingehalt des Magensaftes

Tab.3: Basaler Proteinoutput in mg/h

I	II	III
1:62,4 < 92,4 < 200,9	61,2 < 93,1 < 230,6	30,8 < 95,3 < 181,3
2:45,3 < 68,1 < 200,0	28,9 < 51,7 < 114,7	
3:33,0 < 65,0 < 119,7	23,6 < 49,5 < 112,5	
4:36,6 < 84,5 < 150,0	34,0 < 59,0 < 69,8	
5:60,8 < 83,4 < 121,4	28,7 < 65,2 < 150,5	

Tab.4: Stimulierter Proteinoutput in mg/h

I	II	III
1:81,1 < 99,3 < 546,7	83,3 < 145,0 < 369,1	81,6 < 133,3 < 377,0
2:45,1 < 52,7 < 106,0	73,5 < 99,3 < 169,7	
3:33,9 < 128,3 < 198,0	47,6 < 108,0 < 248,6	
4:46,6 < 123,7 < 135,4	57,8 < 88,5 < 140,9	
5:69,2 < 107,5 < 148,2	43,3 < 91,9 < 175,2	

Aufgeführt sind Mediane und 95 %ige Vertrauensgrenzen. Die Wirkung von Solu-Decortin H^R auf den Proteinoutput war nicht eindeutig. Solu-Decortin H^R, in Verbindung mit Carbenoxolon gegeben, senkte den Proteinoutput im Durchschnitt sowohl in der basalen wie in der stimulierten Phase. Bei der alleinigen Gabe von Carbenoxolon war die Verminderung des Proteinoutputs nicht so ausgeprägt. Keiner dieser Werte wies jedoch statistische Signifikanz auf.

3. Pepsinaktivität im Magensaft

Tab.5: Basaler Pepsinoutput in $\mu\text{Mol/h}$

I	II	III
1: 374 < 948 < 1584	365 < 1056 < 4400	533 < 1107 < 2141
2: 448 < 1357 < 3420	988 < 2432 < 3391	
3: 319 < 2192 < 5335	235 < 2045 < 3654	
4: 1060 < 2323 < 3802	583 < 2586 < 4118	
5: 56 < 798 < 1722	171 < 641 < 1258	

Tab.6: Stimulierter Pepsinoutput in $\mu\text{Mol/h}$

I	II	III
1: 2161 < 3171 < 5067	3236 < 4012 < 4788 ⁺	2042 < 3191 < 4854
2: 3239 < 4193 < 8132	5143 < 6764 < 10300	
3: 3149 < 6903 < 9948	2467 < 6830 < 8514	
4: 5252 < 6406 < 8917	3475 < 6445 < 8426	
5: 476 < 2139 < 3408	422 < 2129 < 3167	

⁺ : Angabe des arithmetischen Mittels und der Konfidenz-
grenzen.

Aufgeführt wurden Mediane und 95 %ige Vertrauensgrenzen bzw. arithmetisches Mittel mit Konfidenzgrenzen ([†]).

Die Applikation des Glukokortikoids bewirkte eine, allerdings nicht signifikante Steigerung der Pepsinausschüttung während der basalen und der stimulierten Phase. Nach der kombinierten Anwendung von Carbenoxolon und Solu-Decortin H^R und der Anwendung von Carbenoxolon allein kam es nur zu geringfügigen Änderungen der durchschnittlichen Pepsinwerte.

4. N-Acetylneuraminsäuregehalt des Magensaftes

Tab.7: Gehalt an freier NANA während der basalen Phase

in $\mu\text{Mol/h}$		
I	II	III
1:0,9 < 1,6 < 3,0	0,6 < 0,7 < 1,1 ^{**}	0,7 < 1,2 < 1,9 ^{**}
2:0,8 < 1,2 < 1,5	0,8 < 1,1 < 1,4	
3:0,9 < 1,3 < 1,7	0,6 < 1,0 < 1,6	
4:1,0 < 1,6 < 2,0	0,7 < 1,2 < 2,1	
5:0,6 < 0,9 < 1,4	0,4 < 0,9 < 1,2	

^{**} $\Delta p < 0,01$

Tab.8: Gehalt an freier NANA während der stimulierten

Phase in $\mu\text{Mol/h}$		
I	II	III
1:1,0 < 1,6 < 3,4	0,7 < 1,4 < 3,1	0,9 < 1,5 < 2,7
2:1,2 < 1,6 < 1,9	1,3 < 1,6 < 1,9 ⁺	
3:1,0 < 1,6 < 2,6	1,0 < 1,3 < 2,0	
4:1,2 < 2,0 < 2,8	1,1 < 1,6 < 2,2	
5:0,6 < 1,0 < 1,4	0,6 < 1,2 < 1,5	

Aufgeführt sind Mediane und 95 %ige Vertrauensgrenzen bzw. arithmetisches Mittel mit Konfidenzgrenzen (+).

Bei der Patientengruppe 1 konnte nach der Applikation des Medikaments ein signifikanter Rückgang der freien NANA in der basalen Phase beobachtet werden. Nach Absetzen des Medikaments stieg der Gehalt an freier NANA wieder an. Während der stimulierten Phase und bei Gruppe 2 mit längerer Glukokortikoidapplikation waren diese Tendenzen jedoch nur schwach und nicht signifikant ausgebildet. Die Anwendung von Carbenoxolon rief im Durchschnitt eine leichte Erhöhung der freien NANA hervor. Bei der gemischten Anwendung von Carbenoxolon und Solu-Decortin H^{R} schien die Glukokortikoidwirkung zu überwiegen.

Tab.9: Gehalt an Gesamt-NANA während der basalen
Phase in $\mu\text{Mol/h}$

I	II	III
1:7,3 < 15,1 < 18,8	1,0 < 6,2 < 12,6*	6,4 < 8,8 < 30,3
2:5,9 < 10,9 < 14,7	4,2 < 6,4 < 14,3*	
3:5,9 < 11,1 < 13,6	4,5 < 9,6 < 17,6	
4:9,7 < 11,2 < 16,1	5,3 < 8,1 < 12,1**	
5:3,9 < 8,9 < 19,5	3,8 < 9,4 < 17,9	

* $\Delta p < 0,05$; ** $\Delta p < 0,01$

Tab.10: Gehalt an Gesamt-NANA während der stimulierten
Phase in $\mu\text{Mol/h}$

I	II	III
1:8,7 < 14,3 < 32,4	5,0 < 18,3 < 23,0	7,0 < 11,4 < 40,0
2:7,8 < 9,8 < 11,8 ⁺	7,3 < 8,9 < 10,5 ⁺	
3:5,8 < 11,5 < 20,4	7,5 < 10,8 < 12,8	
4:9,2 < 11,0 < 12,8 ⁺	6,9 < 9,2 < 13,4	
5:4,5 < 9,2 < 15,7	4,8 < 8,6 < 21,4	

Angegeben wurden Mediane und 95 %ige Konfidenzgrenzen mit Ausnahme von ⁺ (Angabe des arithmetischen Mittels mit Konfidenzgrenzen).

Der Gesamt-NANA-Gehalt wurde in den Gruppen 1 und 2 unter Glukokortikoideinwirkung in der basalen Phase signifikant erniedrigt. Nach Absetzen des Medikaments erfolgte wieder ein Anstieg der Gesamt-NANA auf einen Wert, der knapp über dem Ausgangswert lag. Bei der kombinierten Anwendung von Carbenoxolon und Solu-Decortin H^R kam es zu einem Abfall des Gesamt-NANA-Wertes, der nur in der basalen Phase statistisch signifikant war.

Tab.11: Gehalt an gebundener NANA während der basalen Phase in $\mu\text{Mol/h}$

I	II	III
1:6,3 < 12,2 < 17,7	0,3 < 5,7 < 11,6 [*]	5,6 < 7,5 < 29,0
2:4,8 < 9,4 < 13,4	3,5 < 5,4 < 10,6 ^{**}	
3:5,0 < 9,6 < 12,7	3,6 < 8,2 < 15,1	
4:6,4 < 9,6 < 14,3	4,3 < 6,7 < 10,0 [*]	
5:3,4 < 8,1 < 17,8	3,2 < 7,6 < 16,9	

^{*} $\Delta p < 0,05$; ^{**} $\Delta p < 0,01$

Tab.12: Gehalt an gebundener NANA während der
stimulierten Phase in $\mu\text{Mol/h}$

I	II	III
1:7,1 < 13,2 < 29,0	4,2 < 16,3 < 19,9	5,9 < 9,9 < 36,7
2:5,7 < 6,9 < 10,6	5,8 < 7,3 < 8,8 ⁺	
3:4,8 < 10,2 < 17,8	5,9 < 8,8 < 11,6	
4:7,6 < 9,1 < 10,6 ⁺	5,8 < 7,9 < 10,9	
5:3,9 < 8,2 < 13,8	4,2 < 7,4 < 20,1	

Aufgeführt sind Mediane und 95 %ige Vertrauensgrenzen bzw. arithmetisches Mittel mit Konfidenzgrenzen (+).

Bei den Werten der gebundenen NANA erfolgte ein starker, signifikanter Abfall nach Gabe von Glukokortikoiden, ein weniger ausgeprägter, jedoch ebenfalls signifikanter Rückgang nach Kombination von Glukokortikoid mit Carbenoxolon. Dies beschränkt sich auf die basale Phase.

Tab.13: Prozentuale Veränderungen der gastralen Produktion
NANA-haltiger Verbindungen unter verschiedenen
Medikationen (- $\triangle$ Abnahme; + $\triangle$ Zunahme)

Gruppe	basal		stimuliert	
	I nach II	II nach III	I nach II	II nach III
1:freie NANA	-55,5	+66,7	-10,9	+10,8
Ges. NANA	-58,8	+41,1	+28,1	-37,6
Geb. NANA	-53,1	+31,4	+23,1	-39,3
2:freie NANA	- 8,7		+ 3,8	
Ges. NANA	-41,3		- 9,5	
Geb. NANA	-42,6		+ 5,4	
3:freie NANA	-20,0		-18,7	
Ges. NANA	-13,1		- 5,7	
Geb. NANA	-14,1		-13,3	
4:freie NANA	-25,0		-20,0	
Ges. NANA	-27,7		-16,4	
Geb. NANA	-30,2		-12,8	
5:freie NANA	+ 5,8		+20,9	
Ges. NANA	+ 5,3		- 6,9	
Geb. NANA	- 5,9		- 9,4	

IV. DISKUSSION

1. Zusammensetzung des Magensekrets und Theorie zur Ulkusgenese

Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen aggressiven und defensiven Faktoren verhindert beim Magengesunden das Entstehen eines Ulkus. Zu den Aggressoren zählen Salzsäure, Pepsin und Galle; ihnen gegenüber steht der Magenschleim, eine intakte Zellerneuerung und Durchblutung der Mukosa, sowie ein neutralisierender Effekt seitens des Mund- und Bauchspeichels (13).

Zur Manifestation eines Ulkus bedarf es einer Verschiebung dieses Gleichgewichts (13). Es herrscht heute die Meinung vor, daß zwar die Aggressoren HCl und Pepsin die zum Ulkus führende Schleimhautschädigung bewirken, daß hierzu aber zunächst eine Verminderung der schleimhautschützenden Mechanismen, vor allem des Magenschleims, vorliegen muß (46,56,62).

Das Magensekret setzt sich aus einer alkalischen und einer sauren Komponente zusammen. Der saure Anteil besteht aus der, zusammen mit dem Intrinsic factor, in den Belegzellen produzierten Salzsäure und den aus den

Hauptzellen stammenden, verschiedenen Pepsinarten. Der alkalische Teil gleicht im wesentlichen der interstitiellen Flüssigkeit, hinzu kommt als wesentliche Komponente der Magenschleim, der den Epithelzellen der Magenwand, den Nebenzellen im Halsteil der Hauptdrüsen und den Pylorusdrüsen entstammt. Er setzt sich in der Hauptsache aus Glykoproteiden zusammen (13).

Interesse an der protektiven Wirkung des Magenschleims wurde durch die Beobachtung angeregt, daß bei Laparotomien nach Carbenoxolon-Therapie Mägen, die von dicken Schleimschichten bedeckt waren, beobachtet wurden (21). Weiteren Anlaß zur Einbeziehung des Magenschleims in die Diskussion über die Genese und Therapie des Ulkus gaben Untersuchungen, in denen qualitative und quantitative Veränderungen des Magenschleims durch gewisse Pharmaka - die nach klinischer Erfahrung ulkuserzeugend wirken können - wie Cortison, Phenylbutazon, Aspirin und Indometazin, nachgewiesen werden konnten (35,43-46,50,51).

Ein wesentlicher Bestandteil des Magenschleims sind Glykoproteide (13). Dabei handelt es sich um konjugierte Proteine, die als prosthetische Gruppe ein oder mehrere Heterosaccharide tragen, die kovalent

an die Polypeptidketten gebunden sind (24). Die langkettigen, weit ausgedehnten und miteinander über elektrisch geladene Kohlenhydratseitenketten (54) in Wechselwirkung stehenden Moleküle sind von hoher Viskosität (24) und erscheinen elektronenmikroskopisch als dünnfädiges Netzwerk, wobei jeder Faden aus einer variierenden Anzahl von Molekülen besteht, die intermolekular Seit-zu-Seit verknüpft sind. Die Wechselbeziehungen zwischen den Makromolekülen sind weitgehend von ihrer Tertiär- und Quartärstruktur, dem dadurch charakterisierten Volumen und von den geladenen Endgruppen, wie Sulfat- und Carboxylgruppe, abhängig (24,55).

Von den am Aufbau der Glykoproteide beteiligten Heterosacchariden nehmen die Sialinsäuren eine Sonderstellung ein. Zu den Sialinsäuren zählen die N-Acetylneuraminsäure (NANA), die N-Glycolyl- und die NO-Diacetylneuraminsäure, die durch ihre Lokalisation in terminaler Stellung der Heterosaccharide und durch die hohe Polarität ihrer Gruppen (1 Carboxylgruppe, 1 Acetamidogruppe und 5 Hydroxylgruppen) für die physikalischen Eigenschaften der Glykoproteide verantwortlich sind (16,24). Man vermutet, daß die starken Abstoßungskräfte

der Sialinsäureketten den Molekülen ihre Festigkeit und Viskosität verleihen, da die Viskosität der Glykoproteine durch Entfernen der Sialinsäureketten vermindert wird (23). Die stärksten Veränderungen bei vorliegender Tendenz zur Ulkuserkrankung scheint die N-Acetylneuraminsäure zu erfahren (35).

Die Rolle der N-Acetylneuraminsäure bei der Ulkuserkrankung wie bei der Ulkustherapie wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, wobei die N-Acetylneuraminsäure in ihrer Beeinflussbarkeit durch Stoffe, die, wie aus früheren Arbeiten hervorgeht, einerseits ulkuserzeugend - andererseits ulkusheilend wirken, gemessen und verglichen wurde. Zusätzlich wurde die gastrale Produktion von Säure, Pepsin und Protein bestimmt.

2. Magensaftgewinnung

Den Magensaft gewannen wir durch kontinuierliches Absaugen bei Linksseitenlage des Patienten mit Sitz der Sondenspitze im Antrumbereich.

Um einen Durchtritt der Sonde durch den Pylorus zu vermeiden (32), kontrollierten wir deren Lage

röntgenologisch und fixierten sie anschließend im Mundwinkel.

3. Stimulation der Magensekretion

Zur Stimulation der Magensekretion verwendeten wir das synthetische Pentapeptid I.C.I.50123 (Pentagastrin).

Konturek (34), Mason (41) und Classen (9) prüften Dosen von 0,024; 1,2 und 6,0 $\mu\text{g/kg KG,h}$ bei kontinuierlicher intravenöser Stimulation und 6,0 $\mu\text{g/kg KG}$ subkutan bei routinemäßiger Magensekretionsanalyse. Berstad (4) verglich den Einfluß von Pentagastrin auf die Magensekretion bei Patienten mit normaler Mukosa und solchen mit gastritischen Veränderungen. Bei normaler Mukosa erschien ihm eine Dosis von 0,3 $\mu\text{g/kg KG,h}$ als ausreichend, bei Gastritis war jedoch nur mit 1,5 $\mu\text{g/kg KG,h}$ eine maximale Stimulation zu erreichen. Die Dosis von 7,5 $\mu\text{g/kg KG,h}$ erschien ihm unnötig hoch. Wir verwendeten zur Stimulation der Magensekretion eine Pentagastrindosis von 1,5 $\mu\text{g/kg KG,h}$.

4. Diskussion der durchgeführten Messungen

- 4₁. Veränderungen der Magensekretion durch Solu-Decortin H^R
a) Verabreichung über 3 Tage

Hervorstechendes Ergebnis nach Glukokortikoid-applikation war die statistisch signifikante Abnahme aller 3 N-Acetylneuraminsäurefraktionen in der basalen Phase. Diese Ergebnisse stimmen gut mit denen von Kuhn (35) überein, der einen Abfall der NANA durch Cortison hervorhob.

Dieses Resultat läßt einen Schluß auf die ulzerogene Eigenschaft des Solu-Decortin H^R zu, indem es eine in der Basalphase um über 50 % verringerte Produktion an NANA aufzeigt. Damit verringert sich das defensive Potential des Magenschleims, das in Gelbildung (55), Oberflächenfilmbildung (54) und visko-elastischer Vernetzung besteht (55).

Der Schleim, der im physiologischen Fall den direkten Kontakt zwischen Mukosa und den Aggressiv-faktoren verhindert, kann sich nun von der Schleimhaut ablösen, was eine Benetzung derselben mit Säure

und Pepsin möglich macht. Die eigentliche Schädigung der Mukosa kann dann - und erst dann - erfolgen (35).

Nicht geklärt ist, auf welche Weise Glukokortikoide die Synthese der NANA behindern. Auch an lokale Einflüsse ist zu denken, da man bei experimentell erzeugten Magenwandläsionen eine verzögerte Wundheilung unter Cortison feststellen konnte (17,33).

Bei der Messung von HCl und Pepsin konnten wir unter Glukokortikoideinwirkung keine signifikanten Änderungen feststellen. Auch der Proteinanteil des Magensaftes blieb - statistisch gesehen - nahezu konstant.

Die Erkenntnisse über die Wirkungen der Glukokortikoide auf den Magenschleim lassen Maßnahmen zur Verhütung von kortikoidbedingten Ulzera - z.B. Gabe von Carbenoxolon - möglich scheinen.

b) Verabreichung von Solu-Decortin H^R über 6 Tage

Auch hier erfolgte eine statistisch signifikante Abnahme der Gesamt- und der gebundenen NANA in der basalen Sekretionsphase des Magens. Der Abfall der freien NANA war nur gering und statistisch nicht zu

sichern.

Die Reduktion lag hier etwas niedriger als in der vorhergehenden Gruppe, in der nur über die halbe Zeit Glukokortikoide verabreicht wurden. Möglicherweise kommt hier ein körpereigener Regulationsmechanismus zum Tragen, der der Wirkungsweise des Glukokortikoids entgegensteht. Die Unterschiede im prozentualen Abfall der NANA sind jedoch nicht so groß, um einen solchen Mechanismus mit einiger Wahrscheinlichkeit postulieren zu können (siehe Tab.13).

Jedoch ist aus den vorliegenden Ergebnissen abzulesen, daß der NANA-Gehalt des Magenschleims durch Glukokortikoide in kurzer Zeit gesenkt werden kann, dann jedoch auch unter längerer Gabe des Medikaments nicht weiter abfällt.

4₂. Veränderungen der Magensekretion durch Astonin H^R

Frühere Versuche an Tieren ergaben, daß Mineralokortikoide keinen Einfluß auf die Säuresekretion des Magens haben (11). Allerdings ließen folgende Befunde eine ulkusheilende Wirkung der Mineralokortikoide möglich erscheinen: Bei der klinischen Erprobung des

Carbenoxolon traten Nebenwirkungen auf, die der Wirkung der Mineralokortikoide gleichen, nämlich Wasser- und Na^+ -Retention, Hypertonie sowie gelegentlich eine Hypokaliämie - Wirkungen, die an einen primären Aldosteronismus denken lassen. Durch Kombination der Carbenoxolontherapie mit dem Aldosteronantagonisten Spironolactone konnten diese Nebenwirkungen vermieden werden; gleichzeitig wurde jedoch der ulkusheilende Effekt des Carbenoxolon unterdrückt (14). Demnach schien die therapeutische Wirkung des Carbenoxolon mit einer mineralokortikoidartigen Wirkung verknüpft. Die Untersuchung des Einflusses von Mineralokortikoiden auf die Magenschleimproduktion lag daher nahe. Der NANA-Output des Magens wurde jedoch durch Astonin H^{R} nicht beeinflusst. Interessant war lediglich die Abnahme des BAO, die mit $p = 0,05$ statistisch zu belegen war. Dieses Resultat steht im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Autoren (11).

43. Veränderungen der Magensekretion nach kombinierter Solu Decortin H^{R} - und Carbenoxolongabe

Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse lassen

einen protektiven Effekt des Carbenoxolon auf die durch hohe Kortikoidgaben bedingte Einschränkung der gastralen Produktion NANA-haltiger Verbindungen nicht sichern. Um die Frage eines möglichen Wirkungs-antagonismus zwischen Glukokortikoiden und Carbenoxolon definitiv zu klären, bedarf es jedoch weiterer Versuche mit anderen Dosierungsverhältnissen der beiden Substanzen.

4. Wirkung 6-tägiger Carbenoxolongabe auf die Magensekretion

Die vorgelegten Untersuchungen haben gezeigt, daß 6-tägige Carbenoxolongabe bei magengesunden Probanden weder die gastrale Produktion von NANA-haltigen Verbindungen noch von Säure, Pepsin oder Protein steigert. Dagegen fanden Domschke et al. (16) bei Ulcus ventriculi-Patienten nach 4-wöchiger Therapie mit Carbenoxolon eine signifikante Zunahme des zuvor im Vergleich zur Norm eingeschränkten NANA-Outputs. Demnach läßt sich offenbar die Magenschleimbildung durch Carbenoxolon nicht über die Norm hinaus steigern.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die N-Acetylneuraminsäure (NANA) ist ein wesentlicher Bestandteil der sauren Glykoproteine des menschlichen Magenschleims. Intravenöse Gabe von 1 g/Tag Prednisolon-Natriumsuccinat über 3 bzw. 6 Tage reduziert die gastrale Produktion NANA-haltiger Verbindungen im Vergleich zum Ausgangswert um ca. 50 %. Dagegen bleibt unter diesen Bedingungen die Sekretion von Säure, Pepsin und Protein unbeeinflusst. Diese Befunde lassen annehmen, daß die potentiell-ulzerogene Wirkung einer Glukokortikoidtherapie in einer Verminderung des Magenschutzfaktors "Schleimproduktion" begründet ist.

Sechstägige Mineralokortikoidgabe (3 x 0,1 mg Astonin H^R/Tag oral) verändert die gastralen Sekretionsparameter - einschließlich der NANA-haltigen Schleimfraktion - nicht. Demnach ist von den Mineralokortikoiden eine wesentliche ulkusprotektive Wirkung nicht zu erwarten.

Carbenoxolon-Natrium (Biogastrone^R) stimuliert beim Ulcus ventriculi-Patienten die zuvor eingeschränkte Magenschleimbildung. Dagegen läßt sich beim

magengesunden Probanden die gastrale Produktion NANA-haltiger Verbindungen nicht über die Norm hinaus steigern.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Aminoff, D.: Methods for the Quantitative Estimation of N-Acetylneuraminic Acid and their Application to Hydrolysates of Sialomucoids. *Biochem.J.* 81:384 - 392 (1961)
2. Anson, M.L.: The Estimation of Pepsin, Trypsin, Papain and Cathepsin with Hemoglobin. *J.gen.Physiology* 22:79 - 89 (1939)
3. Bank, S., I.N.Marks, P.E.S.Palmer, A.Groll and E.Van Eldik: A Trial of Carbenoxolone Sodium in the Treatment of Gastric Ulceration. *S.Afr.med.J.* 41:297 - 300 (1967)
4. Berstad, A. and J.Myren: Effect of Graded Doses of Pentagastrin in Patients with and without Gastritis. *Gut* 11:299 - 302 (1970)
5. Bowen, R., J.G.Mayne, J.C.Caine and L.G.Bartholomew: Peptic Ulcer in Rheumatoid Arthritis and Relationship to Steroid Treatment. *Proc.Mayo Clin.* 35:537 - 544 (1960)
6. Bralow, S.P., S.A.Komarow and H.Shay: Effect of Total Adrenalectomy on Gastric Secretion in

- Chronic Gastric Fistula Rats.
Amer.J.Physiol.206:1309 - 1314 (1964)
- 7.Brodie,D.A.,R.W.Marshall and O.M.Moreno: The Effect
of Ulcerogenic Drugs on Gastric Acidity in
the Rat with Chronic Fistula.
Gastroenterology 43:675 - 679 (1962)
- 8.Campbell,R.C.: Statistische Methoden für Biologie
und Medizin.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)
- 9.Classen,M.: Magensekretionsanalyse mit Pentagastrin.
Dtsch.med.Wschr.93:704 - 705 (1968)
- 10.Colin-Jones,D.G. and J.V.Taylor: Effect of
Carbenoxolone Sodium upon Ionic Movement
across the Gastric Mucosa in Patients with
Gastric Ulcers.
Brit.Soc.Gastroent.,Spring Meeting,Cardiff,
April 1973.
- 11.Cooke,A.R.: Role of Adrenocortical Steroids in the
Regulation of Gastric Secretion.
Gastroenterology 52:272 - 281 (1967)
- 12.Cooke,A.R.,R.M.Preshaw and M.J.Grossman: Effect of
Adrenalectomy and Glucocorticoids on the
Secretion and Absorption of Hydrogen Ion.

Gastroenterology 50:761 - 767 (1966)

13. Demling, L.: Die Physiologie des Magens.

L. Demling, Der kranke Magen: 57 - 63. Urban
und Schwarzenberg, München Berlin Wien (1970)

14. Doll, R., M. J. S. Langman and H. H. Shawdon: Treatment
of Gastric Ulcer with Carbenoxolone,
Antagonistic Effect of Spironolactone.
Gut 9:42 - 45 (1968)

15. Domschke, W., S. Domschke, M. Classen und L. Demling: Gluco-
corticoids and Gastric Secretion: The Role of
Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate.
Gastroenterology 63:252 - 256 (1972)

16. Domschke, W., S. Domschke, M. Classen und L. Demling: Some
Properties of Mucus in Patients with Gastric
Ulcer: The Effect of Treatment with
Carbenoxolone Sodium.
Scand. J. Gastroent. 7:647 - 651 (1972)

17. Ehlers, P. N. und G. Hieronymi: Wundheilung am Magen
und Hormone (ACTH, Prednisolon, Cortexon,
Trijodthyronin).
Langenbecks Arch. klin. Chir. 291:67 (1959)

18. Engel, F. L.: Addison's Disease and Peptic Ulcer.
J. Clin. Endocr. 15:1300 - 1307 (1955)

19. Feyrter, F. und R. Klima: Über die Magenveränderungen bei der Addisonschen Krankheit.
Dtsch.med.Wschr. 77:1173 - 1175 (1952)
20. Gilder, H. and F.G. Moody: Aldosterone Effect on Canine Gastric Juice.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 121:913 - 918 (1966)
21. Goodier, T.E.W., L. Horwich and R.W. Galloway: Morphological Observations on Gastric Ulcers treated with Carbenoxolone Sodium.
Gut 8:544 - 547 (1967)
22. Gornall, A.G., C.J. Bardawill and M.M. David: Determination of Serum Proteins by means of Biuret Reaction.
J.Biol.Chem. 177:751 - 766 (1949)
23. Gottschalk, A.: Correlation between Composition, Structure, Shape and Function of a Salivary Mucoprotein.
Nature (Lond.) 186:949 - 951 (1960)
24. Gottschalk, A.: Glycoproteins.
BBA Library Vol. 5. Their Composition, Structure and Function.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York (1966)

25. Goudie, R.B., J.R. Anderson, K.K. Gray and W.G. Whyte:
Autoantibodies in Addison's Disease.
Lancet 1:1173 - 1176 (1966)
26. Guth, P.H. and R. Mendick: The Effect of Hydrocortisone
on Acid Secretion in the Chronic Fistula Rat.
Amer. J. Gastroenterol. 44:545 - 550 (1965)
27. Haikonen, M. and T. Räsänen: Hydrogen Ion Concentration
in the Gastric Juice after Pylorus Ligation
in Dexamethasone treated Rats.
Acta Physiol. Scand. 65:378 - 382 (1965)
28. Henman, F.D.: Inhibition of Peptic Activity by
Carbenoxolone and Glycyrrhetic Acid.
Gut 11:344 - 351 (1970)
29. Hirschowitz, D.I. and W.G. Underhill: Synthesis and
Secretion of Pepsinogen in the Rat: Effects
of Alteration of Adrenal Activity and of
Body Hydration.
Amer. J. Physiol. 196:837 - 840 (1959)
30. Hunt, T.: Carbenoxolone Sodium in the Treatment of
Peptic Ulcer.
Med. Dig. (Lond.) 10:222 - 224 (1965)
31. Irvine, W.J.: A Clinical and Immunological Study of
Adrenal Insufficiency.

- J.Endocr.26:32 (1963)
- 32.Ivey,K.J. and L.DenBesten: Gastric Volumes Aspirated
from Antrum and Fundus in Man.
Dig.Dis.16:123 - 126 (1971)
- 33.Janowitz,H.D.,V.A.Wenistein,R.G.Shaer,J.F.Cereghini
and F.Hollander: The Effect of Cortisone
and Corticotropin on the Healing of Gastric
Ulcer; an Experimental Study.
Gastroenterology 34:11 (1958)
- 34.Konturek,S.J.: Gastrin-Like Pentapeptide I.C.I.50123:
A Potent Gastric Stimulant in Man.
Amer.J.Dig.Dis.12:285 - 292 (1967)
- 35.Kuhn,D.: Kohlenhydratreiche Proteine des Magensaftes
und Magenschleims unter dem Einfluß von
Cortisonderivaten.
Med.Klinik 69:694 - 698 (1974)
- 36.Kyle,J. and R.B.Welbourn: Influence of Adenohypophysis
and the Adrenal Cortex on Gastric Secretion
in the Rat.
Brit.J.Surg.44:241 - 247 (1956)
- 37.Kyle,J.,J.S.Logan,D.W.Neill and R.B.Welbourn: Influence
of the Adrenal Cortex on Gastric Secretion.
Lancet 1:664 - 666 (1956)

38. Lipkin, M.: Carbenoxolone Sodium and the Rate of Extrusion of Gastric Epithelial Cells.
In: Carbenoxolone Sodium, edited by J.H. Baron and F.M. Sullivan, pp. 11 - 17
Butterworths, London (1970)
39. Madden, R.J. and H.H. Ramsburg: Adrenalectomy in the Shay Rat.
Gastroenterology 18:128 - 134 (1951)
40. Manrique, J., R. Paredes, J. Arabehehy and S.J. Gray:
Effect of Amphenone on Gastric Secretory Activity.
Amer. J. Physiol. 195:211 - 228 (1958)
41. Mason, M.C., G.R. Giles and C.G. Clark: Continuous Intravenous Pentagastrin as a Stimulant of Maximal Gastric Acid Secretion.
Gut 10:34 - 38 (1969)
42. McIntosh, J.W., N. Anderson, H.L. Duthie and A.P.N. Forrest: The Effect of an Adrenal Inhibitor (SU 4885) on Gastric Secretion in Dogs.
Gut 1:345 - 350 (1960)
43. Menguy, R. and L. Desbaillets: Studies on the Susceptibility of Gastric Mucus to Enzymatic Degradation.
Gastroenterology 54:1257 (1968)

44. Menguy, R. and L. Desbaillets: Role of Inhibition of Gastric Mucous Secretion in the Phenomenon of Gastric Mucosal Injury by Indomethacin. *Amer. J. Dig. Dis.* 12:862 (1967)
45. Menguy, R. and Y. F. Masters: Effects of Aspirin on Gastric Mucous Secretion. *Surg. Gynec. Obstet.* 120:92 - 98 (1965)
46. Menguy, R. and Y. F. Masters: Effect of Cortisone on Mucoprotein Secretion by Gastric Antrum in Dogs: Pathogenesis of Steroid Ulcer. *Surgery* 54:19 - 27 (1963)
47. Nicoloff, D. M., N. H. Stom, E. T. Peter et al.: Effect of Cortisone on Gastric Secretion in Adrenalectomized Dogs. *J. Amer. med. Ass.* 178:1005 - 1007 (1961)
48. Radecki, T., S. Konturek and J. Kaulbersz: Effect of the Extirpation of Thyroid, Adrenals and Gonads on Gastric Secretion and Ulcer Formation in Rats. *Acta Physiol. Pol.* 14:29 - 35 (1963)
49. Rick, W. und W.-P. Fritsch: Pepsin pp. 962 - 966 in Bergmeyer, H. U. (ed.) *Methoden der enzymatischen Analyse*. Verlag Chemie,

Weinheim/Bergstr. (1970)

50. Robert, A. and J. E. Nezamis: Effect of Prednisolone on Gastric Mucus Content and on Ulcer Formation.

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 114:545 - 550 (1963)

51. Robert, A., J. E. Nezamis and R. B. Bayer: Effect of Fasting and of Prednisolone on Rat Gastric Mucus.

Fed. Proc. 22:663 (1963)

52. Rountree, L. G. and A. Snell: Clinical Study of Addison's Disease.

W. B. Saunders, Philadelphia (1931)

53. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1971)

54. Schrager, J.: The Composition and some Structural Features of the Principal Gastric Glycoproteins.
Digestion 2:73 - 89 (1969)

55. Schrager, J.: The Chemical Composition and Function of Gastrointestinal Mucus.

Gut 11:450 - 456 (1970)

56. Shay, H. and D. C. H. Sun: Etiology and Pathology of Gastric and Duodenal Ulcer.

- In: Bockus, H.L.: Gastroenterology, 2. Auflage,
Philadelphia-London (1966)
57. Smith, A.W.M., I.W. Delamore and A.W. Williams: Gastric
Acid Secretion and Mucosal Appearances in
Addison's Disease and Hypopituitarism.
Gut 2:163 - 167 (1961)
58. Soffer, L.J.: Diseases of the Adrenals.
Lea and Febiger, Philadelphia (1948)
59. Sorkin, S.Z.: Addison's Disease.
Medicine (Balto) 28:371 - 425 (1949)
60. Spiro, K.M. and S.S. Milles: Clinical and Physiological
Implications of the Steroid Induced Peptic
Ulcer.
New Engl. J. Med. 263:286 - 294 (1960)
61. Stempien, S.J. and A. Dagradi: The Histamine Response
of the Gastric Mucosa in a Patient with
Adrenal Insufficiency. Effect of Cortisone
Administration.
Gastroenterology 27:358 - 362 (1954)
62. Sun, D.C.H. and F. Hollander: Prolonged Administration
of Corticotropin on Gastric Mucus Secretion
in the Dog.
Gastroenterology 50:872 (1966)

63. Tuerkischer, E. and E. Wertheimer: Adrenalectomy and Gastric Secretion.
J. Endocrinol. 4:143 - 151 (1945)
64. Warren, L.: The Thiobarbituric Acid Assay of Sialic Acids.
J. biol. Chem. 234:1971 - 1975 (1959 a)
65. Welbourn, R.B. and C.F. Code: Effects of Cortisone and of Adrenalectomy on Secretion of Gastric Acid and on Occurrence of Gastric Ulceration in the Pylorus-Ligated Rat.
Gastroenterology 23:356 - 362 (1953)

VII. L E B E N S L A U F

Ich, Walter Hugo Robert HUBER, wurde am 24.3.1951 als erstes Kind des Industriekaufmanns Walter Huber und seiner Ehefrau Ida Huber, geborene Heinrich, in Schweinfurt geboren. Nach einem Ortswechsel meiner Eltern nach Erlangen begann für mich im September 1957 die Schulpflicht. Ich besuchte 3 Jahre die Friedrich-Rückert-Schule, ein weiteres Jahr die Michael-Poeschke-Schule, beide in Erlangen. Nach Abschluß der Grundschule wurde ich Schüler der damaligen Ohm-Oberrealschule (heute Ohm-Gymnasium), die ich in neun Jahren durchlief. Meine Schulzeit schloß ich im Sommer 1970 mit dem Abitur ab. Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen das Studium der Medizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich nach dem Sommersemester 1971 ab, die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 17.4.1973. Das Medizinische Staatsexamen schloß ich an der Universität Erlangen-Nürnberg am 10.2.1977 mit Erfolg ab.

Erlangen, im Februar 1977

Walter Hugo Robert H u b e r

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197